

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RICHARD ROBERTO ECHTERHOFF

A EFICÁCIA DA PREGABALINA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

CURITIBA

2012

RICHARD ROBERTO ECHTERHOFF

A EFICÁCIA DA PREGABALINA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Trabalho de conclusão do Curso de
Especialização em Psiquiatria do
Departamento de Psiquiatria e
Medicina Forense da Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Osmar Ratzke

CURITIBA

2012

RICHARD ROBERTO ECHTERHOFF

A EFICÁCIA DA PREGABALINA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização *Lato sensu* em Psiquiatria, Departamento de Psiquiatria e Medicina Forense, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do certificado de conclusão do Curso de Especialização em Psiquiatria.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Osmar Ratzke (Orientador)

Prof. Dr. Elio Mauer

Prof. Dr. Francisco Jaime Barbosa

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
1 INTRODUÇÃO.....	7
2 METODOLOGIA.....	8
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1 Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	9
3.2 Pregabalina.....	11
3.3 Estudos sobre o uso da Pregabalina no TAG.....	13
3.3.1 Estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo.....	13
3.3.2 Estudos de Revisão Sistemática ou Metanálise.....	20
4 CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

RESUMO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma condição bastante comum, estimando-se uma prevalência de 5% durante a vida. Além disso, é provavelmente o que coexiste com mais frequência com outro transtorno mental. Devido a complexidade deste Transtorno, séries de estudos têm sido realizadas na procura de identificar medicamentos capazes de auxiliarem no tratamento do TAG, dentre estes a Pregabalina. No presente estudo foi realizada uma revisão de literatura sobre a eficácia da Pregabalina no tratamento do TAG. Foram obtidos estudos clínicos e revisões de literatura através de ferramentas de busca na internet e base de dados PubMed, além de livros texto. Os trabalhos incluídos nesta revisão estão compreendidos entre os anos de 2000 e 2012. Aspectos relativos ao TAG e ao uso da Pregabalina foram dispostos em uma revisão analítica da literatura. Os estudos avaliados suportam a hipótese de que a Pregabalina é efetiva e segura em tratamentos de curto prazo no TAG.

ABSTRACT

The Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a fairly common condition, with an estimated prevalence of 5% during lifetime. Moreover, it is probably the most frequently disorder coexisting with other mental disorder. Due to the complexity of this disorder, a series of studies have been undertaken in seeking to identify drugs that can assist in treating GAD, among these the Pregabalin. In the present study was conducted a literature review on the efficacy of Pregabalin in the treatment of GAD. Clinical studies and literature reviews were obtained by web search tools, the PubMed database and text books. The papers included on this review were published between 2000 and 2012. Aspects related to GAD and the use of Pregabalin were arranged in an analytical review of the literature. The papers reviewed support the hypothesis that Pregabalin is effective and safe in short-term treatments in GAD.

1 INTRODUÇÃO

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho (CASTILLO *et al.*, 2000). O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) está entre os transtornos da ansiedade e, conseqüentemente, transtornos mentais, mais freqüentemente encontrados na clínica. Embora visto inicialmente como um transtorno leve, atualmente se avalia que o TAG é uma doença crônica, associado a uma morbidade relativamente alta e a altos custos individuais e sociais (ANDREATINI *ET AL.*, 2000). Com isso, a procura por novos tratamentos se torna cada vez mais essencial.

A Pregabalina é um análogo do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico, o qual tem sido proposto como tratamento para uma gama de condições, incluindo o TAG (BOSCHEN, 2011).

2 METODOLOGIA

Neste estudo foi realizada uma revisão de literatura sobre a eficácia da Pregabalina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Os termos "pregabalin" e "Generalized Anxiety Disorder" foram utilizados. Foram obtidos estudos clínicos e revisões de literatura através de ferramentas de busca na internet e base de dados PUBMED, além de livros texto. Os trabalhos incluídos nesta revisão estão compreendidos entre os anos de 2000 e 2012. Aspectos relativos ao Transtorno de Ansiedade Generalizada e ao uso da Pregabalina foram dispostos em uma revisão analítica da literatura.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O TAG é uma condição psiquiátrica caracterizada pela presença de sintomas ansiosos excessivos e persistentes, na maior parte do dia, pelo período mínimo de 6 meses, associados a outros sintomas autonômicos, musculoesqueléticos, gastrintestinais e respiratórios(DSM IV-TR).

Segundo KAPLAN & SADOCK, o TAG é uma condição comum. Estimativas razoáveis de sua prevalência em um ano variam de 3 a 8%. A razão de mulheres para homens é de cerca de 2 para 1. Há uma prevalência durante a vida de aproximadamente 5%. Em clínicas de Transtornos de ansiedade, cerca de 25% dos casos são de TAG.

O TAG é provavelmente o que coexiste com mais frequência com outro transtorno mental. É possível que 50 a 90% dos pacientes com esse diagnóstico tenham outra condição mental. Uma alta porcentagem tem chance de desenvolver transtorno depressivo maior. Outros transtornos comuns associados incluem transtorno distímico e transtornos relacionados ao uso de substâncias.

O paciente vive angustiado, tenso, nervoso, preocupado ou irritado. Nesses quadros: insônia, dificuldade de relaxar, irritabilidade aumentada e dificuldade de concentrar-se são sintomas frequentes(DSM IV-TR). A distinção entre TAG e ansiedade normal é ressaltada pela utilização de palavras como "excessiva" e "difícil de controlar" nos critérios, e pela especificação de que os sintomas causam comprometimento significativo ou sofrimento (KAPLAN & SADOCK). Os critérios diagnósticos atuais exigem a presença de pelo menos 3 dos 6 sintomas centrais do diagnóstico:

1. inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele.
2. fadigabilidade
3. dificuldade em concentrar-se ou sensações de "branco" na mente.
4. irritabilidade.
5. tensão muscular
6. perturbação do sono (dificuldades em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).

Devem ocorrer pelo período mínimo de 6 meses. O diagnóstico requer ainda que os sintomas ansiosos causem sofrimento clinicamente significativo e prejudiquem a vida social e ocupacional do indivíduo (DSM IV-TR).

De acordo com KAPLAN & SADOCK, este Transtorno diminui a capacidade do indivíduo de tomar decisões, diminui o desempenho e promove isolamento social. A idade de início é difícil de se especificar. A maioria dos pacientes relata apresentar estados ansiosos desde que podem se lembrar. Em geral, procuram por cuidados médicos quando atingem a faixa dos 20 anos.

O tratamento mais eficaz para TAG provavelmente é um que combine psicoterapia, farmacoterapia e abordagens de apoio.

3.2 PREGABALINA

Pregabalina é descrito quimicamente como um ácido (S)-3- (aminometil)-5-metilexanoico que tem ligação de alta afinidade à subunidade α -2- δ dos canais de cálcio voltagem-dependentes nos tecidos do sistema nervoso central.

Segundo CORDIOLI *et al*, (2011), a Pregabalina foi patenteada em 1999 e lançada no mercado farmacêutico em 2004 como um anticonvulsivante e modulador da dor. Assim como a sua predecessora (Gabapentina), a Pregabalina é uma molécula estruturalmente similar ao GABA. A Pregabalina não atua nos receptores GABA α , GABA β ou benzodiazepínicos. Não altera as concentrações cerebrais do GABA nem sua recaptação ou degradação. Pregabalina também não bloqueia os canais de sódio, não ativa os receptores opióides e não altera a atividade da ciclo-oxigenase. Ela é inativa sobre os receptores de serotonina e dopamina e não inibe a recaptação da dopamina, serotonina ou noradrenalina. O mecanismo de ação do efeito ansiolítico da Pregabalina é diferente daquele dos mecanismos dos demais fármacos.

Pregabalina é um ligante da subunidade α -2- δ dos CCVD. Os CCVD são glicoproteínas da membrana celular com permeabilidade seletiva ao cálcio de acordo com o potencial de ação neuronal. Eles se localizam nas sinapses neuronais e o influxo de cálcio através deles permite a fusão entre as vesículas com neurotransmissores e a membrana celular, liberando estas substâncias na fenda sináptica. Na fisiopatogenia de várias doenças observa-se uma hiperexcitação anormal dos neurônios devido a um influxo aumentado de cálcio através dos CCVD, gerando uma liberação anormal, excessiva e sustentada de neurotransmissores (noradrenalina, glutamato e substância P) nas sinapses(KAVOUSSI, 2006).

Ainda segundo o mesmo autor, a Pregabalina se liga forte e seletivamente à subunidade α -2- δ dos CCVD, alterando a sua conformação, o que reduz o influxo de cálcio para dentro do neurônio e consequentemente a liberação de neurotransmissores na sinapse. A ação de Pregabalina depende do estado de atividade do canal, ocorrendo apenas naqueles em que há hiperexcitação neuronal.

Em jejum, ela é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática em uma hora e meia. A sua biodisponibilidade oral é de 90%

independentemente da dose total diária ou da frequência das tomadas, podendo ser administrada com alimentos CORDIOLI *et al*, (2011).

A Pregabalina atravessa a barreira hematoencefálica usando o sistema transportador L, que também é responsável pelo transporte de aminoácidos através dessa barreira. O metabolismo de Pregabalina é insignificante em seres humanos e cerca de 90% da dose administrada por via oral é recuperada intacta na urina. Não há envolvimento hepático – inclusive do sistema do citocromo P450 – no metabolismo de Pregabalina. Sua meia-vida de eliminação é de 6,3 horas independentemente da dose CORDIOLI *et al*, (2011).

Não existem estudos sobre o uso durante a gestação em humanos. Em estudos com animais, houve efeitos negativos no feto. O medicamento tem recomendação C na classificação teratogênica da FDA. A Pregabalina deve ser usada nesse período somente se os benefícios superarem os riscos CORDIOLI *et al*, (2011).

Não se sabe se a Pregabalina é excretada no leite materno de humanos. O efeito em lactantes é desconhecido. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com o fármaco. Se a Pregabalina for necessária durante este período, a lactante deve usar fórmulas lácteas infantis CORDIOLI *et al*, (2011).

3.3 ESTUDOS SOBRE O USO DA PREGABALINA NO TRATAMENTO DO TAG

3.3.1 Estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo

SMITH *et al*, (2002), avaliaram a eficácia do uso de Pregabalina por tempo prolongado no tratamento do TAG, a partir de um estudo de prevenção de recaída, multicêntrico, randomizado e controlado com placebo de 624 pacientes (com pontuação inicial de 25,2 na Escala de Hamilton de ansiedade - HAM-A).

Os pacientes receberam 150 mg/dia de 12/12 horas de Pregabalina por 8 semanas na fase aberta do estudo. Os pacientes que obtiveram resposta de pontuação ≤ 11 na HAM-A foram randomizados para a fase duplo-cega do estudo de 26 semanas de tratamento com Pregabalina (n=168) ou placebo (n=170).

A medida de eficácia primária foi o tempo para recaída dos sintomas do TAG, que foi definido como diagnóstico de TAG e intensidade na escala HAM-A total ≥ 20 em duas avaliações sucessivas a partir da primeira semana, intensidade pior na escala CGI-I ou piora dos sintomas de TAG que exigissem intervenção terapêutica.

A pregabalina foi superior ao placebo na prevenção de recaída de TAG com $p=0,0001$ (SMITH *et al*, 2002).

FELTNER *et al*, (2003), conduziram um estudo para avaliar a eficácia e segurança da Pregabalina comparada ao placebo. Como objetivos secundários avaliaram ainda efeito dose-resposta da Pregabalina e comparações lorazepam versus placebo e lorazepam versus Pregabalina.

O estudo foi conduzido durante 6 semanas, sendo que na primeira os pacientes foram reavaliados para confirmar se preenchiam os critérios diagnósticos de TAG. Nas 4 semanas seguintes foram submetidos ao tratamento duplo-cego e na última semana foram avaliados quanto ao aparecimento de sintomas de retirada e efeitos colaterais.

Como critérios de inclusão estipulou-se uma pontuação de ≥ 20 na escala HAM-A e ≥ 9 na Escala de Ansiedade de Covi além de intensidade na escala de Raskin de depressão ≤ 7 .

Os pacientes foram randomizados em 4 grupos:

- Pregabalina 150mg/dia (n=70)
- Pregabalina 600mg/dia (n=66)
- Lorazepam 6mg/dia (n=68)
- Placebo (n=67)

Como medida primária de eficácia foi avaliada uma redução na pontuação na HAM-A ao final do estudo. Reduções significativas foram encontradas no grupo Pregabalina 600mg/dia (-3.90 comparado ao placebo; $p = 0.0013$) e no grupo Lorazepam (-2.35 comparado ao placebo; $p = 0.0483$).

Análises de segurança que incluíram avaliações de eventos adversos relatados espontaneamente, monitoração laboratorial e sintomas de retirada mostraram que a Pregabalina é, geralmente, bem tolerada.

Os efeitos adversos mais comuns encontrados com Pregabalina 600mg/dia foram sonolência e tontura. Na maioria das vezes foram de leve a moderada intensidades. Este estudo suportou a hipótese de que a Pregabalina é uma droga segura e efetiva no tratamento a curto prazo do Transtorno de Ansiedade Generalizada (FELTNER *et al*, 2003).

PANDE *et al*, (2003), conduziram um estudo que comparou a dose mínima recomendada de Pregabalina de 150 mg/dia (n=69), a dose máxima recomendada de Pregabalina de 600 mg/dia (n=70), lorazepam 6 mg/dia (n=68) e placebo (n=69) no tratamento do TAG.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão do estudo fizeram uma semana de placebo seguida de 4 semanas de tratamento na fase duplo-cega e uma semana sem medicação na qual foram avaliados sobre o aparecimento de sintomas por interrupção do tratamento.

Nenhuma medicação psicotrópica foi permitida durante o estudo e para que os sintomas ansiosos se sobressaíssem sobre os sintomas depressivos no quadro clínico os pacientes do estudo deveriam ter intensidade na escala de Raskin de depressão ≤ 7 e intensidade ≥ 9 na escala de Covi.

Os sintomas depressivos foram avaliados através da Escala de Hamilton de depressão (HAM-D) no início e final do estudo. A partir da monitoração dos pacientes em visitas semanais, a eficácia primária foi avaliada através da escala HAM-A, incluindo uma visita de avaliação de eficácia após 4 semanas .

As medidas de intensidade na escala HAM-A apresentaram redução média de:

- -9,24 Pregabalina 150 mg/dia;
- -10,25 Pregabalina 600 mg/dia;
- -11,96 Lorazepam 2 mg/dia;
- -6,82 Placebo.

Todos os resultados foram significativamente maiores nos grupos que receberam drogas ativas quando comparados ao placebo.

Houve um número maior de pacientes que obtiveram resposta significativa (redução $>50\%$ na escala HAM-A) no grupo Pregabalina 600 mg/dia versus placebo e no grupo lorazepam versus placebo. Não foi observada diferença significativa na escala HAM-A entre os grupos Pregabalina 150 mg/dia versus 600 mg/dia e lorazepam versus Pregabalina 600 mg/dia.

Quando comparados ao placebo, Pregabalina 600 mg/dia e lorazepam 6 mg/dia reduziram a intensidade dos sintomas da HAM-A a partir da semana 1. Além disso, todos os grupos apresentaram melhora significativa na intensidade da HAM-D (a análise de intensidade sugere que este fato ocorra principalmente devido à melhora nos itens ansiedade e insônia da HAM-D).

Os sintomas de abstinência da medicação foram monitorados na semana 5 de seguimento após o final do estudo pela lista de sintomas de abstinência PWC (Physician Withdrawal Checklist).

Apenas o grupo lorazepam apresentou sintomas de abstinência estatisticamente significantes ($p < 0,002$) em comparação ao grupo placebo. Os grupos que receberam Pregabalina não apresentaram os sintomas de abstinência observados com o tratamento com lorazepam.

Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados tanto no grupo de Pregabalina quanto no grupo de lorazepam foram tontura e sonolência. As taxas de abandono de tratamento foram:

- 27,9% no grupo lorazepam;
- 2,9% no grupo Pregabalina 150 mg/dia;
- 20% no grupo Pregabalina 600 mg/dia;
- 10,1% no grupo placebo.

As médias de ganho de peso foram de 1,3 e 2,2 kg nos grupos Pregabalina 150 mg/dia e 600 mg/dia respectivamente; ambas foram significantes na comparação com a do grupo placebo ($p = 0,0001$).

Estes resultados indicam que a Pregabalina é uma forma eficaz, de rápida atuação e segura de tratar o Transtorno de Ansiedade Generalizada. Além disso, em tratamentos de curto prazo, a Pregabalina não parece compartilhar dos mesmos sintomas de retirada que os Benzodiazepínicos (PANDE *et al*, 2003).

RICKELS *et al*, (2005), conduziram um estudo para avaliar a eficácia de Pregabalina no tratamento do TAG. Pacientes com idades ≥ 18 anos que preencheram os critérios diagnósticos de TAG segundo o DSM-IV e que apresentaram resultados de intensidade ≥ 20 na escala HAM-A e ≥ 9 na Escala de Ansiedade de Covi foram triados para o estudo. Após a primeira semana de *washout*, os pacientes foram randomizados em 5 grupos:

- Pregabalina 300 mg/dia (n=91)
- Pregabalina 450 mg/dia (n=90)
- Pregabalina 600 mg/dia (n=89)
- Alprazolam 1,5 mg/dia (n=93)

- Placebo (n=91)

Foram avaliados pelo período de tratamento de 4 semanas.

Para análise de eficácia foram incluídos 434 pacientes na amostra.

A medida primária de eficácia foi uma mudança na intensidade total da escala HAM-A do início ao final do estudo (a escala foi aplicada nas semanas 1, 2, 3 e 4 do estudo ou quando ocorreu abandono precoce do tratamento).

A resposta na escala HAM-A foi definida como redução $\geq 50\%$ na pontuação inicial. A medida de eficácia secundária incluiu os 17 itens da escala de depressão de Hamilton (HAM-D) e a Escala de Impressão Clínica Global (CGI-I) foi definido como uma intensidade ≤ 2 . Os pacientes também foram avaliados pelas escalas de ansiedade psíquica e somática e de ansiedade, tensão e preocupação da HAM-A e Escala de Produtividade no Trabalho de Endicott.

Resultados de eficácia estatisticamente significantes foram observados na primeira semana em todos os grupos ativos de tratamento em comparação a placebo na escala HAM-A nos seguintes itens:

- sintomas psíquicos de ansiedade ($p < 0.001$ para todos os grupos de Pregabalina e $p = 0,001$ para o grupo alprazolam);
- intensidade da ansiedade ($p < 0,001$ para todos os grupos de Pregabalina e $p = 0,04$ para o grupo alprazolam);
- intensidade da tensão ($p \leq 0,001$ para todos os grupos de Pregabalina e $p = 0,04$ para o grupo alprazolam).

No item intensidade de sintomas somáticos da escala HAM-A ocorreu melhora estatisticamente significativa na primeira semana nos grupos de Pregabalina 300 e 600 mg/dia quando comparados ao placebo, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa no grupo de Pregabalina 450 mg/dia e no grupo Alprazolam.

No estudo observaram que não houve evidência de piora dos sintomas depressivos nos pacientes, o que foi indicado pelo resultado da escala HAM-D. As taxas de abandono do tratamento foram de:

- 3% grupo Pregabalina 300 mg/dia;
- 8% grupo Pregabalina 450 mg/dia;
- 15% grupo Pregabalina 600 mg/dia;
- 14% grupo Alprazolam 1,5 mg/dia;
- 10% grupo placebo.

Pregabalina foi bem tolerado na maioria dos pacientes. Os eventos adversos mais comumente relatados foram sonolência, tontura e boca seca em todas as doses testadas. O ganho de peso foi observado em todos os grupos testados e apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação a placebo.

Em conclusão, Pregabalina foi significativamente mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psíquicos e somáticos no Transtorno de Ansiedade Generalizada e foi bem tolerada pela maioria dos pacientes do estudo (RICKELS *et al*, 2005).

POHL *et al*, (2005), avaliaram a eficácia ansiolítica da posologia de duas ou três vezes ao dia de Pregabalina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para TAG e tinham uma pontuação ≥ 20 na escala HAM-A foram randomizados num estudo duplo-cego de 6 semanas da seguinte maneira:

- Pregabalina 100mg 2x/dia (n=78);
- Pregabalina 200mg 2x/dia (n=89);
- Pregabalina 150mg 3x/dia (n=88);
- Placebo (n=86).

Após as 6 semanas os 3 grupos de Pregabalina tiveram diminuição estatisticamente significativas na escala de HAM-A comparados ao placebo: grupo 200mg/dia ($p=0.006$), 400mg/dia ($p=0.001$) e 450 mg/dia ($p=0.005$).

Comparações entre a posologia 2x/dia ou 3x/dia não obteve estatisticamente significativa na HAM-A. A redução na HAM-A, nos 3 grupos de Pregabalina, se deu tanto nos sintomas psíquicos quanto somáticos e ocorreu já na primeira semana de tratamento.

A Pregabalina foi bem tolerada e o estudo demonstrou que é uma droga eficaz no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada, com a posologia de 2x/dia se mostrando tão eficaz e tolerável quanto a de 3x/dia (POHL *et al*, 2005).

MURPHY *et al*, (2008), realizaram um estudo para avaliar a eficácia de Pregabalina e Venlafaxina XR em comparação ao placebo no tratamento do TAG com duração de 8 semanas.

Critérios para inclusão no estudo foram:

- idade ≥ 18 anos;
- diagnóstico de TAG pelo DSM-IV;
- intensidade no item sintomas psíquicos de ansiedade ≥ 20 na HAM-A;
- intensidade ≥ 10 no item sintomas somáticos da escala HAM-A.

Após uma semana do estudo na fase aberta, os pacientes receberam doses de Pregabalina de 300 mg/dia até 600 mg/dia de 12/12 horas (n=121) e venlafaxina XR 75 a 225 mg/dia de 12/12 horas (n=125) ou placebo (n=128).

A medida de eficácia primária foi uma mudança na intensidade total da escala HAM-A do início ao final do estudo; as medidas de eficácia secundária incluíram os itens de ansiedade psíquicos e somáticos das escalas HAM-A, CGI-S, CGI-I e subescala HADS-A.

Neste estudo o grupo de Pregabalina apresentou melhora significativa na escala HAM-A total ($p < 0,05$ até a semana 4 e $p < 0,001$ da semana 6 a 8), enquanto que o grupo de venlafaxina XR não apresentou melhora estatisticamente significativa quando comparado ao placebo (MURPHY *et al*, 2008).

3.3.2 Estudos de Revisão Sistemática ou Metanálise

MONTGOMERY *et al*, (2005), realizaram um estudo de revisão que analisou dados provenientes de 6 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 4 a 6 semanas. Foram incluídas na análise comparações com outros agentes ativos, como lorazepam, alprazolam e venlafaxina. O objetivo dos autores foi avaliar o tempo necessário para melhora dos sintomas ansiosos.

Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de TAG segundo os critérios do DSM-IV, idade ≥ 18 anos, pontuação na escala HAM-A ≥ 20 , pontuação ≥ 9 na escala de Covi e pontuação na escala de Raskin de depressão ≤ 7 .

Os pacientes foram randomizados nos seguintes grupos:

- Pregabalina 150 mg/dia (n=210);
- Pregabalina 200 a 450 mg/dia (n=533);
- Pregabalina 600 mg/dia (n=406);
- Placebo (n=484);
- Alprazolam 1,5 mg/dia (n=93);
- Venlafaxina 75 mg/dia (n=113).

As medidas de eficácia foram definidas como a intensidade total na escala HAM-A e na Escala de Depressão de Hamilton. Foi avaliada a resposta ansiolítica inicial e sustentada, ou seja, redução $\geq 30\%$ na intensidade da escala HAM-A na semana 1 e que se mantém significativa do início ao final do estudo em comparação a placebo.

A resposta ansiolítica inicial e sustentada foi observada com as doses de Pregabalina de 200 a 450 mg/dia e 600 mg/dia. Para os 2 estudos que compararam alprazolam e venlafaxina com Pregabalina, a magnitude da melhora inicial foi maior com o grupo de Pregabalina de 300 a 600 mg/dia versus alprazolam ($p < 0,05$) e no grupo de Pregabalina de 400 a 600 mg/dia versus venlafaxina ($p < 0,05$). Alprazolam e venlafaxina não diferiram de placebo na resposta ansiolítica inicial. Todos os grupos de Pregabalina apresentaram melhora significativa: redução $\geq 30\%$ na escala

total HAM-A na semana 1, com $p < 0,001$ para Pregabalina 200, 300, 400 e 600 mg/dia versus placebo e $p < 0,01$ para Pregabalina 450 mg/dia versus placebo (MONTGOMERY *et al*, 2005).

BOSCHEN MJ, (2011), realizou uma metanálise sobre a eficácia da Pregabalina no tratamento do TAG com base em pesquisa no PubMed em dezembro de 2010. Os termos pesquisados foram “Pregabalin, GAD e anxiety”. Do total de estudos pesquisados, 7 deles cumpriram as medidas de inclusão no estudo.

Os estudos eram todos randomizados e placebo controlados. Utilizando-se técnicas de metanálise foi calculada o *effect size* (efeito global ou tamanho do efeito) do tratamento de Pregabalina versus Placebo num total de 1352 pacientes.

O *effect size* total da Pregabalina no tratamento do TAG foi Hedges' $g = 0.364$ com um *effect size* de 0.349 nos sintomas psíquicos de ansiedade e 0.239 nos sintomas somáticos de ansiedade. Mostrando assim maior eficácia nos sintomas psíquicos.

Como limitações desse estudo, o autor cita a grande variedade de doses avaliadas em uma análise singular além de que todos os estudos avaliados receberam suporte financeiro da Pfizer e foram conduzidos por um pequeno número de pesquisadores independentes.

Em resumo a Pregabalina é um tratamento eficaz contra o Transtorno de Ansiedade Generalizada, embora tenha sido encontrado um *effect size* menor do que em estudos comparativos anteriores (BOSCHEN, 2011).

4 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nos estudos dessa revisão sugerem que a Pregabalina é uma nova possibilidade terapêutica para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). A Pregabalina se apresentou como uma droga eficaz (tanto em sintomas psíquicos quanto somáticos), de ação rápida, bem tolerada e segura. Os principais efeitos colaterais associados foram sonolência e tontura. Entretanto, foram de intensidades leve a moderado e, na maioria das vezes, transitórios. Além disso, em tratamentos de curto prazo, a Pregabalina não esteve associada com os efeitos colaterais presentes nos Benzodiazepínicos.

A alta prevalência do TAG e as evidências aqui apresentadas indicam a relevância do tratamento com a pregabalina para o transtorno. Estudos adicionais de longo curso fazem-se necessários para avaliação da manutenção do tratamento além da determinação do melhor regime de dosagens, eficácia e tolerabilidade dessa droga.

REFERÊNCIAS

ANDREATINI R., BOERNGEN-LACERDA R., ZORZETTO-FILHO D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras **Rev Bras Psiquiatr** 2001;23(4): p.233-42

BOSCHEN MJ., A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. **Can J Psychiatry**. 2011 Sep;56(9): p.558-66

CASTILLO A.R., RECONDO R., ASBAHR F.R., MANFRO G.G. Transtornos de ansiedade. **Rev. Bras. Psiquiatr.** São Paulo v. 22, 2000.

CORDIOLI AV Psicofármacos: consulta rápida 4. ed, Porto Alegre, **Artmed**, 2011.

DSM IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. **American Psychiatric Association**. Washington, DC, USA. 2002.

FELTNER D, CROCKAT J, DUBOVSKY S. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed- Dose, Multicenter Study of Pregabalin in Patients With Generalized Anxiety Disorder. **J Clin Psychopharmacol** 2003;23: 240–249

KAPLAN & SADOCK Compêndio de Psiquiatria, 9. ed, Porto Alegre, **Artmed**, 2007.

KAVOUSSI R. Pregabalin: from molecule to medicine. **Eur Neuropsychopharmacol**. 2006;16 Suppl 2:S128-33.

MONTGOMERY S, ZOMBERG GL, FARFEL G, et al. Pregabalin demonstrates onset of significant anxiolytic efficacy as early as week one (poster). Presented: at the **Association of European Psychiatry (AEP) Congress**. April 2-6, 2005; Munich, Germany.

MURPHY TK, NIVOLI G, PETRALIA A, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial (poster). Presented at the 161st Annual Meeting of the **American Psychiatric Association (APA)**; May 3-8, 2008; Washington D.C.

PANDE AC, CROCKATT JG, FELTNER DE, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. **Am J Psychiatry** 2003; 160:533-540.

POHL RB, FELTNER D, FIEVE R. Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder Double-blind, Placebo-Controlled Comparison of BID versus TID Dosing. **J Clin Psychopharmacol** 2005;25:151–158

RICKELS K, POLLACK MH, FELTNER DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. **Arch Gen Psychiatry** 2005;62:1022-1030.

SMITH W, FELTNER D, KAVOUSSI R. Pregabalin in generalized anxiety disorder: long term efficacy and relapse prevention (abstract). **Eur neuropsychopharmacol** 2002; 12(suppl 3):S350.

TAYLOR CP, ANGELOTTI T, FAUMAN E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (α -2- δ) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. **Epilepsy Res.** 2007;73(2):137-50.